番茄皂苷A对小鼠血脂及肝脏脂肪的作用

张 利[1]，李典鹏[1]，杨子明[1]，刘金磊[1]，黄永林[1]，陈月圆[1*]
（1. 广西植物功能物质研究与利用重点实验室 广西壮族自治区中国科学院广西植物研究所，广西 桂林 541006）

摘要：该文以ApoE基因缺陷小鼠和高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠为研究对象，采用药理学方法研究番茄皂苷A对血脂及肝脏脂肪的调节作用。在ApoE基因缺陷小鼠和高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠中，通过灌胃给予番茄皂苷A：取血，测定血清中总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白胆固醇（HDLC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDLC）、谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）、尿素氮（BUN）、肌酐（Cr）、葡萄糖（Glu）的含量和活性；处死小鼠后，取肝脏称重，计算肝脏指数；精确称取一部分肝脏，测定肝脏脂质的含量。结果显示番茄皂苷A对ApoE基因缺陷小鼠，可以降低血清TC、HDLC、LDLC的含量，对ALT、AST、BUN、Cr、Glu没有影响，说明番茄皂苷A可以降低ApoE基因缺陷小鼠血中胆固醇含量，对血糖没有影响，对肝肾功能无影响；对高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠，可以降低血清TC、HDLC的含量，可以降低肝脏TC的含量，对ALT、AST、BUN、Cr、Glu没有影响，说明番茄皂苷A可以改善高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠的脂质代谢，且对肝肾功能无影响。该研究结果表明番茄皂苷A具有一定的降低胆固醇的作用，且不影响肝肾功能。

关键词：番茄，番茄皂苷A，血脂，肝脏脂肪，小鼠
中图分类号：R285.5　　文献标识码：A
DOI：10.11931/guihaia.gxzw201711014

Effect of esculeoside A from *Lycopersicon Esculentum* on serum lipid and liver lipid in mice

ZHANG Li[1], LI Dianpeng[1], YANG Ziming[1], LIU Jinlei[1], HUANG Yonglin[1], CHEN Yueyuan[1*]
(1. *Guangxi Key Laboratory of Functional Phytochemicals Research and Utilization, Guangxi Zhuang Autonomous Region and Chinese Academy of Science, Guangxi Institute of Botany*, Guilin 541006, China.)

Abstract: Tomato saponin crude extract has been suggested to be helpful for the prevention of hyperlipemia. Esculeoside A is the main saponin compound in tomato saponin crude extract. This study investigated the effects of esculeoside A on modulating levels of serum lipid, liver lipid in ApoE-Deficient Mice and experimental hyperlipidemia mice. Esculeoside A were administrated at a dose of 50 mg·kg^{-1} and 100 mg·kg^{-1} daily by gavage for 60 days to ApoE-Deficient Mice and experimental hyperlipidemia mice. We were measured leves of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDLC), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), alanine aminotransferases (ALT), aspartate aminotransferases (AST), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), glucose (Gru) in serum. The liver of each mouse was extracted, weighted and the liver index was calculated. Liver TC and TG levels were determined using a semi-automatic biochemical analyzer according to the method described in the tissue TC and TG commercial kit obtained from Beijing ApplyGen Technologies Inc.. Result shows that esculeoside A had no effects on levels of ALT, AST, BUN, Cr and Gru, but decreased TC、HDLC、LDLC levels in

1基金项目：广西科技创新能力与条件建设计划项目（桂科能 1598025-32）；广西壮族自治区主席科技基金（16449-08）；广西植物研究所基本业务费（桂植业 17007）；[This research was supported by Guangxi Science and Technology Innovation Capability and Condition Construction Plan Project (GuiKeNeng 1598025-32); Guangxi Zhuang Autonomous Region Chairmen Fund (16449-08); Fundamental Research Foundation of Guangxi Institute of Botany (17007)]。

作者简介：张利（1983-），女，广西兴安人，学士，从事植物活性物质开发与利用研究，（E-mail）345576619@qq.com。
*通讯作者简介：*陈月圆，硕士，副研究员，从事天然产物化学与药理活性研究，（E-mail）279491680@qq.com。

serum in ApoE-Deficient Mice, and had no effects on hepatic and renal functions. Esculeoside A can decreased TC and HDLC levels in serum and decreased TC levels in liver in experimental hyperlipidemia mice, and had no effects on hepatic and renal functions. In a word, esculeoside A can improve lipid metabolism in ApoE-Deficient Mice and experimental hyperlipidemia mice, and had no effects on hepatic and renal functions.

Keywords: tomato, esculeoside A, serum lipid, liver lipid, mice

番茄是我们日常食用最多的一年生蔬菜之一，其果实营养丰富，具有特殊风味，可以生食、煮食、加工制成番茄酱、番茄汁等。一般认为番茄中主要的有效成分是番茄红素。番茄红素是一种脂溶性的不饱和碳氢化合物，在番茄中除了脂溶性化合物外尚存在有含量并不低的水溶性皂苷类化合物。Fujiwara et al（2003）首先从一种称为桃太郎的小番茄中分到 1 个结构复杂的甾体生物碱皂苷，命名为番茄皂苷 A，通过光谱和化学方法证明其结构为图 1Fujiwara。其后 Ono et al (2006)又先后分离得到番茄皂苷 B、番茄皂苷 C、番茄皂苷 D 等甾体生物碱皂苷类化合物。番茄皂苷 A 是番茄中主要的皂苷成分，在原料中的含量约为番茄红素的 4 倍。日本科学家通过进一步药理活性研究发现番茄皂苷 A 及其苷元体外可抑制泡沫细胞的形成，体内可以抑制 ApoE 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块的生长 (Fujiwara et al, 2007)，是有前景的抗动脉粥样硬化症的天然产物。这一研究结果，受到了国内外心血管专家的高度关注。因此除番茄红素外，番茄中番茄皂苷 A 的活性也值得科学家们研究和注意。

在番茄采收过程中有大量的残次果被遗弃浪费，为了充分利用这些被遗弃浪费的农产品资源，提升其附加值，提高广大番茄种植户的收益，有必要对番茄的深加工进行研究。我们前期通过对中国广西地区产的番茄进行了初步的提取分离实验，结果表明中国广西产的番茄都有含量较高的番茄皂苷及其番茄皂苷 A（卢凤来等，2012；陈思呈等，2012；卢凤来等，2014）。进一步的药理活性实验表明番茄水提取物（其中番茄皂苷 A 的含量约等于 17%）对动脉粥样硬化症大鼠具有明显降低总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDLC），明显升高高密度脂蛋白胆固醇（HDLC）的作用（吴建璋等，2011）；对高脂饲料诱导的高血脂症模型大鼠也具有明显降低 TC、TG、LDLC，明显升高 HDLC 的作用（吴建璋等，2011）。这一结果表明番茄皂苷水提物具有调节机体脂质代谢的功能，但番茄皂苷 A 是否是其降血脂的有效成分，从前期的实验结果中，我们还无法明确。本研究将通过对番茄皂苷水提物进行纯化，得到高纯度的番茄皂苷 A，然后研究不同剂量的番茄皂苷 A 对 ApoE 基因缺陷小鼠及高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠的脂质代谢的作用。

图 1 番茄皂苷 A 结构图
Figure 1 Chemical structure of esculeoside A

1. 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物

昆明小鼠，6 周龄，SPF 级，购置湖南斯莱克景达实验动物有限公司，生产许可证号：SCXK（湘）2014-0001；C57BL/6 小鼠，6 周龄，SPF 级，购置中国常州卡文斯实验动物有限公司，生产许可证号：SCXK(苏)2013-0002；ApoE 基因缺陷小鼠，6 周龄，SPF 级，购置中国常州卡文斯实验动物有限公司，生产许可证号：SCXK(苏)2013-0003。

1.1.2 仪器

TGL-16R 型高速台式离心机（珠海黑马公司），METTLER-AT200 电子天平（梅特乐-托利多仪器上海有限公司），RT-9100 型半自动生化分析仪（深圳雷杜生命科学股份有限公司）。

1.1.3 药物

樱桃小番茄（*Lycopersicon Esculentum*），于 2014 年 6 月采摘于中国百色田阳县，经

广西植物研究所盘波助理研究员鉴定为樱桃小番茄（*Lycopersicon Esculentum*）；谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）、尿素氮（BUN）、肌酐（Cr）、葡萄糖（Glu）试剂盒均购置南京建成生物工程研究所；TG、TC、HDLC、LDLC 试剂盒均购置长春汇力生物技术有限公司；组织 TC、组织 TG 试剂盒购置中国北京普利莱基因技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 番茄皂苷 A 的制备

取新鲜的樱桃小番茄 5 kg，洗干净后打碎，加入相当于原料重量 0.5‰的果胶酶，于 50 ℃下保温酶解 2 小时；酶解液先用 80-100 目的滤布粗滤，所得滤液经离心机分离后收集上清液；上清液过 D-101 大孔树脂柱，5 倍树脂柱用量的去离子水清洗树脂柱直到流出液澄清，其后用 4 倍树脂柱用量的乙醇（浓度为 80%）洗脱，收集洗脱液，减压浓缩后即获得粗番茄皂苷粉末。

将粗番茄皂苷粉末溶解于甲醇溶液中（浓度为 30%），超声波震荡并加热，使其完全溶解。将 HP-20ss 装大孔树脂柱，用甲醇（浓度为 50%）平衡，将粗番茄皂苷粉末甲醇液上 HP-20ss 大孔树脂装柱。接着进行洗脱：先用甲醇（浓度为 50%）溶液洗脱，除去杂质，同时用薄层层析硅胶进行检测跟踪，当有番茄皂苷 A 流出或没有杂质流出时停止洗脱，改换用甲醇（浓度为 60%）溶液洗脱，当发现有番茄皂苷 A 流出或没有杂质流出时停止洗脱。然后用旋转蒸发仪回收含有番茄皂苷 A 的洗脱液。将凝胶装大孔树脂柱，用甲醇（浓度为 30%）平衡，将上一步得到的番茄皂苷 A 样液上凝胶大孔树脂柱，用 3 甲醇（浓度为 30%）进行洗脱，同时用自动接收仪接收洗脱液，将洗脱液用薄层层析硅胶进行分段检测将含有番茄皂苷 A 比较纯的部位洗脱液集中在一起，用旋转蒸发仪回收，最后用冷冻真空干燥机干燥，除去水分，得到纯化的番茄皂苷 A，经检测得到纯化的番茄皂苷 A 的纯度 97.3%。

1.2.2 番茄皂苷 A 对 ApoE 基因缺陷小鼠脂质的调节作用

将 12 只 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠作为正常对照组，将 36 只 SPF 级雄性 ApoE 基因缺陷小鼠随机分成 3 组： 模型组、番茄皂苷 A 低剂量组和番茄皂苷 A 高剂量组、每组 12 只。正常对照组和模型组（灌胃给予蒸馏水）、番茄皂苷 A 低剂量组（灌胃给予番茄皂苷 A 50 $mg{\cdot}kg^{-1}$）、番茄皂苷 A 高剂量组（灌胃给予番茄皂苷 A 100 $mg{\cdot}kg^{-1}$）。所有动物每天给药一次，连续 60 天。每周称量体重一次，根据体重调整给药量。第 59 天，小鼠禁食不禁水，称重，取血，离心，分离血清，7 ℃保存备用。处死小鼠后，取肝脏，称重，计算肝脏指数。精确称取一部分肝脏，装入灭菌的 EP 管，-80 ℃保存用于肝脏脂质的测量。利用试剂盒测定血清中的 ALT、AST、Cr、BUN、Glu、TG、TC、HDLC、LDLC 的活性和含量；利用中国北京普利莱基因技术有限公司生产的组织 TC、TG 测定试剂盒测定肝脏 TC、TG 含量。

1.2.3 番茄皂苷 A 对高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠脂质的调节作用

将 48 只 SPF 级雄性昆明小鼠随机分为 4 组：正常对照组、高脂模型组、番茄皂苷 A 低剂量组和番茄皂苷 A 高剂量组、每组 12 只。正常对照组和模型组（灌胃给予蒸馏水）、番茄皂苷 A 低剂量组（灌胃给予番茄皂苷 A 50 $mg{\cdot}kg^{-1}$）、番茄皂苷 A 高剂量组（灌胃给予番茄皂苷 A 100 $mg{\cdot}kg^{-1}$）。第一阶段：正常对照组饲喂予普通饲料，其它组喂予高脂饲料：普通饲料 75%，加 1.5%胆固醇、10%猪油、0.5%胆盐、13%酪蛋白，连续 40 天。40 天后动物禁食 12 小时，取血，测定血清脂质含量。确定小鼠造模成功后，开始第二阶段实验：小鼠灌胃给药。番茄皂苷 A 低剂量组、番茄皂苷 A 高剂量组灌胃相应浓度药液，正常对照组和高脂模型组灌胃等体积蒸馏水，一天一次，连续 60 天，正常对照组继续饲以普通饲料，高脂模型组、番茄皂苷 A 低剂量组、番茄皂苷 A 高剂量组继续饲以高脂饲料。每周称量体重一次，根据体重调整给药量。第 59 天，小鼠禁食不禁水，称重，取血，离心，分离血清，7 ℃保存备用。处死小鼠后，取肝脏，称重，计算肝脏指数。精确称取一部分肝脏，装入灭菌的 EP 管，-80 ℃保存用于肝脏脂质的测量。利用试剂盒测定血清中的 ALT、AST、Cr、BUN、Glu、TG、TC、HDLC、LDLC 的活性和含量；利用中国北京普利莱基因技术有限公司生产的组织 TC、TG 测定试剂盒测定肝脏 TC、TG 含量。

1.2.4 数据统计分析

测定结果以± *s* 表示，采用 SPSS17.0 软件对结果进行 t 检验分析。

2. 结果与分析

2.1 番茄皂苷 A 对 ApoE 基因缺陷小鼠血糖及肝肾功能的影响

由表 1 所示，模型组 ApoE 基因缺陷小鼠的血糖、肝功能敏感性指标（ALT、AST）和肾功能敏感性指标（BUN、Cr）与正常对照组 C57BL/6 小鼠比较，均无显著性差异，说明 ApoE 基因缺陷小鼠在空腹血糖、ALT、AST、BUN、Cr 方面与其野生型 C57BL/6 小鼠并无差异。番茄皂苷 A 高、低剂量组的血糖、ALT、AST、BUN、Cr 与模型组比较，均无显著性差异，说明番茄皂苷 A 对 ApoE 基因缺陷小鼠，不会影响空腹血糖，对肝肾功能没有影响。

表 1 番茄皂苷 A 对 ApoE 基因缺陷小鼠血糖及肝肾功能的影响（$\pm s$，$n=12$）

Tab 1 Effect of esculeoside A on liver function, renal function and blood glucose in ApoE-Deficient Mice（$\pm s$，$n=12$）

组别 Group	血糖 Glu(mmol·L^{-1})	谷丙 ALT(IU·L^{-1})	谷草 AST(IU·L^{-1})	肌酐 Cr(μmol·L^{-1})	尿素氮 BUN(mmol·L^{-1})
正常组 Control	4.93±1.08	25.5±12.1	55.9±25.3	7.02±2.53	4.04±0.52
模型组 Model	5.29±1.12	17.8±8.2	40.8±22.3	8.15±3.22	4.51±1.11
低剂量组 Low dose	4.71±0.88	29.2±18.1	48.2±18.5	7.59±2.58	4.62±0.89
高剂量组 High dose	5.03±1.27	20.5±5.5	54.1±15.9	7.81±1.82	4.79±0.59

注：与正常对照组比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$；与模型组比较，$^{\triangle}P<0.05$，$^{\triangle\triangle}P<0.01$。下同。

Note: Compared with control group, *$P<0.05$, **$P<0.01$; Compared with model group, $^{\triangle}P<0.05$, $^{\triangle\triangle}P<0.01$. The same below.

2.2 番茄皂苷 A 对 ApoE 基因缺陷小鼠血脂的影响

由表 2 所示，模型组 ApoE 基因缺陷小鼠与正常对照组 C57BL/6 小鼠比较，TC、TG、HDLC、LDLC 均明显升高，有统计学意义，说明 ApoE 基因缺陷小鼠处于高血脂症状态。番茄皂苷 A 高、低剂量组与模型组比较，TC、HDLC、LDLC 均明显降低，有统计学意义，对 TG 没有影响，说明番茄皂苷 A 会降低 ApoE 基因缺陷小鼠升高的胆固醇水平，但不能降低升高的 TG 水平。

表 2 番茄皂苷 A 对 ApoE 基因缺陷小鼠血脂的影响（$\pm s$，$n=12$）

Tab 2 Effect of esculeoside A on serum lipid in ApoE-Deficient Mice（$\pm s$，$n=12$）

组别 Group	总胆固醇 TC(mmol·L^{-1})	甘油三酯 TG(mmol·L^{-1})	低密 LDLC(mmol·L^{-1})	高密 HDLC(mmol·L^{-1})
正常组 Control	2.05±0.19	0.60±0.12	1.36±0.13	0.58±0.06
模型组 Model	13.96±2.91**	0.95±0.25*	3.20±0.35**	4.11±0.63**
低剂量组 Low dose	10.86±2.38$^{\triangle\triangle}$	0.92±0.31	2.46±0.31$^{\triangle\triangle}$	3.22±0.50$^{\triangle\triangle}$
高剂量组 High dose	10.45±1.99$^{\triangle\triangle}$	1.08±0.35	2.21±0.28$^{\triangle\triangle}$	3.01±0.59$^{\triangle\triangle}$

2.3 番茄皂苷 A 对 ApoE 基因缺陷小鼠肝脏脂肪及肝脏指数的影响

由表 3 所示，模型组 ApoE 基因缺陷小鼠的肝脏 TC 和肝脏 TG 与正常对照组 C57BL/6 小鼠比较，均无显著性差异，但肝脏指数明显升高，有统计学意义，说明 ApoE 基因缺陷小鼠在肝脏脂质方面与其野生型 C57BL/6 小鼠并无差异，但能使肝脏肿大。番茄皂苷 A 高、低剂量组的肝脏指数、肝脏 TC、肝脏 TG 与模型组比较，均无显著性差异，说明番茄皂苷 A 对 ApoE 基因缺陷小鼠的肝脏脂肪及肝脏功能没有影响。

表 3 番茄皂苷 A 对 ApoE 基因缺陷小鼠肝脏脂肪及肝脏指数的影响（± *s*，*n=12*）

Tab 3 Effect of esculeoside A on liver lipid and liver index in ApoE-Deficient Mice（± *s*，*n=12*）

组别 Group	肝脏指数 Liver index($mg\cdot g^{-1}$)	肝脏总胆固醇 Liver TC($mmol\cdot kg^{-1}$)	肝脏甘油三酯 Liver TG($mmol\cdot kg^{-1}$)
正常组 Control	44.0±1.4	11.7±0.5	35.8±5.8
模型组 Model	47.8±3.0**	12.2±0.9	35.0±3.5
低剂量组 Low dose	47.2±3.5	12.0±1.0	38.1±5.1
高剂量组 High dose	48.6±3.2	13.1±1.9	36.2±6.2

2.4 番茄皂苷 A 对高血脂症模型小鼠血糖及肝肾功能的影响

ALT、AST 是肝功能损伤的敏感性指标。由表 4 所示，模型组高血脂症小鼠的血糖、ALT、BUN、Cr 与正常对照组小鼠比较，均无显著性差异，但 AST 明显升高，有统计学意义，说明高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠对空腹血糖及肾功能没有影响，但可能对肝脏有损伤。番茄皂苷 A 高、低剂量组的血糖、ALT、AST、BUN、Cr 与模型组比较，均无显著性差异，说明番茄皂苷 A 对高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠，不会影响空腹血糖，对肾功能没有影响，不会加剧肝脏的损伤。

表 4 番茄皂苷 A 对高血脂症模型小鼠血糖及肝肾功能的影响（± *s*，*n=12*）

Tab 4 Effect of esculeoside A on liver function, renal function and blood glucose in experimental hyperlipidemia mice（± s，n=12）

组别 Group	血糖 Glu($mmol\cdot L^{-1}$)	谷丙 ALT($IU\cdot L^{-1}$)	谷草 AST($IU\cdot L^{-1}$)	肌酐 Cr($\mu mol\cdot L^{-1}$)	尿素氮 BUN($mmol\cdot L^{-1}$)
正常组 Control	5.34±0.80	19.0±6.8	63.2±20.1	10.52±1.76	11.64±1.51
模型组 Model	6.66±1.84	26.1±13.5	110.5±25.5**	9.28±2.83	9.25±1.41
低剂量组 Low dose	5.60±1.35	20.8±7.8	80.6±42.1	7.96±1.44	9.90±3.62
高剂量组 High dose	5.25±1.49	39.4±23.6	105.8±33.3	9.71±1.29	11.31±1.37

2.5 番茄皂苷 A 对高血脂症模型小鼠血脂的影响

由表 5 所示，模型组高血脂症小鼠与正常对照组小鼠比较，TC、HDLC、LDLC 均明显升高，有统计学意义，TG 明显降低，有统计学意义，说明高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠处于高胆固醇血症状态。番茄皂苷 A 高、低剂量组与模型组比较，TC、HDLC 均明显降低，有统计学意义，对 TG、LDLC 没有影响，说明番茄皂苷 A 会降低高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠升高的 TC、HDLC 水平，但不能降低升高的 LDLC 水平，对降低的 TG 水平没有影响。

表 5 番茄皂苷 A 对高血脂症模型小鼠血脂的影响（± *s*，*n=12*）

Tab 5 Effect of esculeoside A on serum lipid in experimental hyperlipidemia mice（± *s*，*n=12*）

组别 Group	总胆固醇 TC($mmol\cdot L^{-1}$)	甘油三酯 TG($mmol\cdot L^{-1}$)	低密 LDLC($mmol\cdot L^{-1}$)	高密 HDLC($mmol\cdot L^{-1}$)
正常组 Control	1.73±0.33	0.95±0.09	1.01±0.21	0.43±0.08
模型组 Model	5.64±1.62**	0.58±0.12*	2.17±0.29**	1.09±0.33**
低剂量组 Low dose	4.14±0.84△△	0.71±0.32	1.89±0.73	0.80±0.26△

高剂量组 High dose	3.50±1.13△△	0.66±0.26	1.99±049	0.79±0.23△

2.6 番茄皂苷 A 对高血脂症模型小鼠肝脏脂肪及肝脏指数的影响

由表 6 所示，模型组高血脂症小鼠的肝脏 TC、肝脏 TG 和肝脏指数与正常对照组小鼠比较，均显著性增高，有统计学意义，说明高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠肝脏受到损伤，脂质在肝脏沉淀，发生了非酒精性脂肪肝病变。番茄皂苷 A 高、低剂量组的肝脏 TC 与模型组比较，明显降低，有统计学意义；肝脏指数与肝脏 TG 均无显著性差异；说明番茄皂苷 A 对高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠可以降低肝脏 TC 含量，对发生脂质改变的肝脏具有一定的保护作用。

表 6 番茄皂苷 A 对高血脂症模型小鼠肝脏脂肪及肝脏指数的影响（± *s*，*n=12*）

Tab 6 Effect of esculeoside A on liver lipid and liver index in experimental hyperlipidemia mice（± *s*，*n=12*）

组别 Group	肝脏指数 Liver index(mg·g^{-1})	肝脏总胆固醇 Liver TC(mmol·kg^{-1})	肝脏甘油三酯 Liver TG(mmol·kg^{-1})
正常组 Control	37.2±10.7	17.8±0.5	41.7±4.8
模型组 Model	57.0±9.4**	88.0±4.9**	63.8±9.9*
低剂量组 Low dose	50.3±8.1	38.9±6.2△△	52.5±7.1
高剂量组 High dose	50.3±8.6	45.1±4.3△△	48.2±10.9

3. 讨论与结论

高脂血症，尤其是血清 TC 水平的升高是动脉粥样硬化的重要危险因素之一（Spiteller, 2005）。低密度脂蛋白被认为是动脉粥样硬化的重要致病因素，与动脉粥样硬化呈明显的正相关，而高密度脂蛋白被认为是一种抗动脉粥样硬化的脂蛋白，它能将周围组织或动脉壁上的胆固醇分离下来，运输到肝脏中分解，通过胆汁排出。虽然单纯性高 TG 血症并非心血管疾病的独立危险因素，但当伴随高 TC 血症或 HDLC 降低等情况时，血中 TG 的升高也被认为是心血管疾病的危险因素之一（Chung et al, 2014）。有研究表明，血中 TG、TC、LDLC 含量的升高及 HDLC 含量的降低是诱发动脉粥样硬化和心脑血管疾病的重要原因（Fang et al, 2013）。因此研究药物对机体的脂质代谢的作用就显得异常重要。

ApoE 基因缺陷小鼠是典型的高胆固醇血症小鼠（TC 大约是正常小鼠 5 倍，TG 大约增加了 0.68 倍，而 HDLC 大约只有正常小鼠的 45%）（Nakashima et al, 1994; Jawień et al, 2007)。实验中，我们发现 ApoE 基因缺陷小鼠相比于其野生型 C57BL/6 小鼠 TC、TG、LDLC 和 HDLC 都显著升高，与文献报道有出入，我们发现 ApoE 基因缺陷小鼠 HDLC 升高了大约 7 倍，而文献中报道 HDLC 大约只有正常小鼠的 45%，但国内某些文献报道 ApoE 基因缺陷小鼠相比于其野生型 C57BL/6 小鼠其 HDLC 也是显著升高（林晓燕等，2014），其原因可能是炎症导致的失功能性 HDLC 升高，在正常情况下 HDLC 具有转运胆固醇，参与抗炎、抗氧化反应，而在应激状态或慢行系统性炎症等情况下，HDLC 结构功能受损，影响胆固醇逆转运，使 HDLC 失去抗动脉粥样硬化的功能（胡文君，2016）。番茄皂苷 A 会显著降低 ApoE 基因缺陷小鼠升高的 TC、LDLC 和 HDLC 水平，但不能降低升高的 TG 水平，说明番茄皂苷 A 对 ApoE 基因缺陷小鼠只有降低血中胆固醇的作用。高脂饮食饲养动物可导致血脂升高、肝功能异常、代谢功能减弱等一系列不良反应（Weingärtner et al, 2008; Sung et al, 2014），是建立高脂血症动物模型常用的方法。实验中，我们发现高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠血清 TC、LDLC 和 HDLC 显著性升高，血清 TG 显著性降低，且我们还发现肝脏中的 TC 和 TG 都是显著性增高的。其原因可能是血清 TG 是一个敏感性指标，易受外界因素（比如禁食等）影响，高血脂症模型小鼠可能对饥饿的耐受力低于正常小鼠，导致血清 TG 降低。有文献报道（葛麟等，2009）与我们的实验结果一致。番茄皂苷 A 会显著降低高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠升高的血清

TC、HDLC 水平和肝脏 TC 水平，但不能降低升高的 LDLC 水平，对血清与肝脏中的 TG 水平没有影响，说明番茄皂苷 A 对高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠中具有降低肝脏与血清中胆固醇的作用。番茄皂苷 A 可以降低高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠中肝脏总胆固醇的含量，但对 ApoE 基因缺陷小鼠肝脏总胆固醇的含量没有影响，其原因可能是高脂饮食会导致胆固醇在肝脏中蓄积，从而升高肝脏中总胆固醇含量，而 ApoE 基因缺陷小鼠肝脏中总胆固醇水平并没有升高，所以不会降低 ApoE 基因缺陷小鼠肝脏中总胆固醇水平。我们前期研究发现番茄水提取物（其中番茄皂苷 A 的含量约等于 17%）对动脉粥样硬化症大鼠及高脂饲料诱导的高血脂症模型大鼠都具有明显降低 TC、TG、LDLC，明显升高 HDLC 的作用。可见，番茄皂苷 A 是番茄水提取物降低胆固醇的主要有效成分，但番茄水提取物中降低 TG 的成分还不明确，需要进一步研究。

综上所述，番茄皂苷 A 可以改善 ApoE 基因缺陷小鼠及高脂饲料诱导的高血脂症模型小鼠胆固醇的代谢，是番茄水提物中降低胆固醇的有效成分。

参考文献

CHEN SC， LIU JL, LU FL, et al, 2012. Separation and purification of total saponins in lycopersicon esculentum MILL. by commercial pectinase[J]. Chin Tradit Pat Med, 34(9):1817-1820. [陈思呈，刘金磊，卢凤来，等，2012. 果胶酶法提取番茄总皂苷的工艺研究[J]. 中成药, 34(9):1817-1820.]

Chung S I, Kim T H, Rico C W, et al, 2014. Effect of Instant cooked giant embryonic rice on body fat weight and plasma lipid profile in high fat-fed mice[J]. Nutrients, 6(6):2266-2278.

Fang Y, Hui S, Na Y, et al, 2013. Ethanolic extract of propolis inhibits atherosclerosis in apoE-knockout mice[J]. Lipids Health Dis, 12(1):1-6.

Fujiwara Y, Kiyota N, Hori M, et al, 2007. Esculeogenin A, a new tomato sapogenol, ameliorates hyperlipidemia and atherosclerosis in ApoE-deficient mice by inhibiting ACAT[J]. Arterioscler, Thromb, Vasc Biol, 27(11):2400-2406.

Fujiwara Y, Yahara S, Ikeda T, et al, 2003. Cytotoxic major saponin from tomato fruits[J]. Chem. Pharm Bull (Tokyo), 51(2):234-235.

GE L, TAN ZH, TANG DX, et al, 2009. Effects of Qinggan Granule on non-alcoholic fatty liver in mice[J]. Pharmacol Clin Chin Mat Med, 25(2):94-97. [葛麟，谭正怀，唐大轩，等. 2009. 轻肝颗粒对小鼠非酒精性脂肪肝的作用研究[J]. 中药药理与临床, 25(2):94-97.]

HU WJ, 2016. Development of atherosclerotic plaque in APOE$^{-/-}$ mice and the effect of paeonol iniervention[D]. Hefei: Anhui University of Traditional Chinese Medicine: 33. [胡文君. 2016. ApoE$^{-/-}$小鼠动脉粥样斑块的形成及丹皮酚干预作用[D]. 合肥：安徽中医药大学: 33.]

Jawień J, Nastałek P, Korbut R, 2004. Mouse models of experimental atherosclerosis[J]. J Physiol Pharmacol, 55(3):503-517.

LIN XY, LIN QP, XU CS, et al, 2014. Atorvastatin inhibits atherogenesis by RXRα-mediated depressing oxidative stress in STZ-induced diabetic ApoE$^{-/-}$ mice with fat-rich diet[J]. Chin J Pathophysiol, 30(9):1537-1545. [林晓燕，林秋平，许昌声，等. 2014. 阿托伐他汀通过 RXRα 介导的抗氧化应激效应抑制高脂喂养糖尿病 ApoE$^{-/-}$小鼠动脉粥样硬化的形成[J]. 中国病理生理杂志, 30(9):1537-1545.]

LU FL, CHEN SC， LIU JL， et al, 2014. Separation and purification of total saponins in lycopersicon esculentum MILL. by D101 macropere resin[J]. Food Sci Technol, 37(4):199-202. [卢凤来，陈思呈，刘金磊，等，2012. D101 大孔树脂纯化番茄皂苷的工艺研究[J]. 食品科技, 37(4):199-202.]

LU FL, CHEN SC， YAN XJ， et al, 2014. Determination Result of Esculeoside A in Different Lycopersicon esculentum MILL.samples[J]. Food Res Dev, 35(15):31-34. [卢凤来，陈思呈，颜小捷，等，2014. 不同番茄中番茄皂苷 A 的含量比较[J]. 食品研究与开发, 35(15):31-34.]

Nakashima Y, Plump AS, Raines EW, et al, 1994. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 14(1):133-140.

Ono M, Takara Y, Egami M, et al, 2006. Steroidal Alkaloid Glycosides, Esculeosides C and D, from the Ripe Fruit of Cherry Tomato[J]. Chem. Pharm Bull(tokyo), 37(29):237-239.

Spiteller G, 2005. Is atherosclerosis a multifactorial disease or is it induced by a sequence of lipid peroxidation reactions?[J]. Ann Ny Acad Sci, 1043(1):355-360.
Sung YY, Kim DS, Choi G, et al， 2014. Dohaekseunggi-tang extract inhibits obesity, hyperlipidemia, and hypertension in high-fat diet-induced obese mice[J]. Bmc Complem Altern M, 14(1):372-381.
Weingärtner O, Lütjohann D, Ji S, et al. 2008. Vascular effects of diet supplementation with plant sterols[J]. Journal of the American College of Cardiology, 51(16):1553-1561.
WU JZ, LI CY, LIU JL, et al, 2011. Effects of aqueous extract of lycopersicon esculentum on serum lipids in experimental hyperlipidemia rats[J]. Food Res Dev, 32(3):167-170. [吴建璋，李赐玉，刘金磊，等，2011. 番茄水提物对高血脂症大鼠血脂的影响[J]. 食品研究与开发, 32(3):167-170.]
WU JZ, LI CY, LIU JL, et al, 2011. Effects of aqueous extract of lycopersicon esculentum on atherosclerosis in rats[J]. Food Res Dev, 32(11):131-134. [吴建璋，李赐玉，刘金磊，等，2011. 番茄水提取物对动脉粥样硬化大鼠的影响[J]. 食品研究与开发, 32(11):131-134.]